

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-263594

(43)Date of publication of application : 07.10.1997

51)Int.Cl.

C07H 5/02  
C07B 59/00  
// A61K 51/00  
C07M 5:00

21)Application number : 08-075536

(71)Applicant : N K K PLANT KENSETSU KK  
NKK CORP

22)Date of filing : 29.03.1996

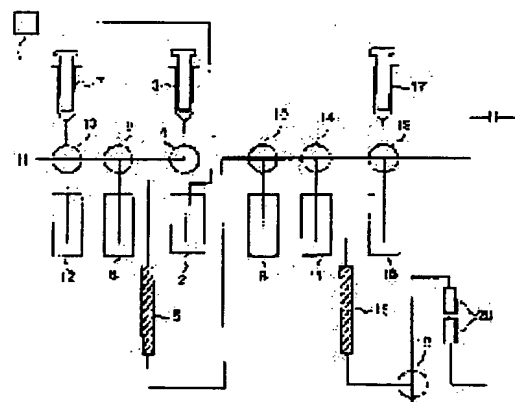
(72)Inventor : YAMAZAKI SHIGEKI  
OSAKI KATSUHIKO

54) FDG SYNTHESIZER DESIGNED TO CARRY OUT LABELING REACTION AND HYDROLYSIS REACTION IN COLUMN

57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a FDG(fluorodeoxyglucose) synthesizer simplified in production process and capable of improving synthesis yield and shortening synthesis time.

SOLUTION: This FDG synthesizer is made up of a resin column 5 for labeling reaction designed to trap F-18 anions contained in target water and then carry out a labeling reaction between the F-18 anions and triflate 12 and consisting of a column packed with an immobilized phase-transfer catalyst resin, and a cation exchange resin column 15 designed to bring an intermediate formed by the labeling reaction into contact with a H<sup>+</sup> type-modified cation exchange resin to carry out a hydrolysis reaction of the intermediate.



## LEGAL STATUS

Date of request for examination] 15.07.1999

Date of sending the examiner's decision of rejection]

Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

Date of final disposal for application]

Patent number] 3133253

Date of registration] 24.11.2000

Number of appeal against examiner's decision of rejection]

Date of requesting appeal against examiner's decision  
of rejection]

Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-263594

(43) 公開日 平成9年(1997)10月7日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>

識別記号

F I

C07H 5/02

C07H 5/02

C07B 59/00

7419-4H

C07B 59/00

// A61K 51/00

A61K 49/02

C

C07M 5:00

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全6頁)

(21) 出願番号 特願平8-75536

(22) 出願日 平成8年(1996)3月29日

(71) 出願人 593141481

エヌケーケープラント建設株式会社  
神奈川県横浜市鶴見区小野町61番1号

(71) 出願人 000004123

日本鋼管株式会社  
東京都千代田区丸の内一丁目1番2号

(72) 発明者 山崎 茂樹

神奈川県横浜市鶴見区小野町61番1号 エ  
ヌケーケープラント建設株式会社内

(72) 発明者 大崎 勝彦

東京都千代田区丸の内一丁目1番2号 日  
本鋼管株式会社内

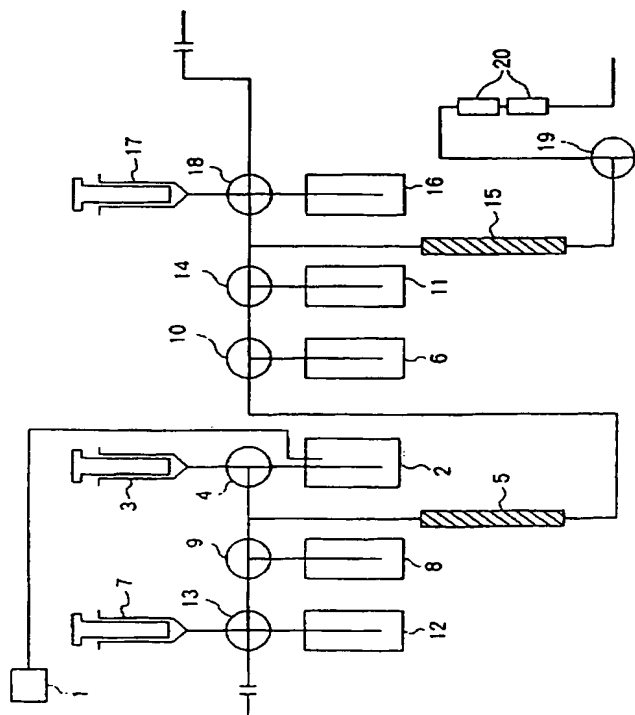
(74) 代理人 弁理士 潮谷 奈津夫

(54) 【発明の名称】 標識反応および加水分解反応をカラムで行うFDG合成装置

## (57) 【要約】

【課題】 FDG合成装置におけるプロセスが簡略化され、合成収率が向上し、そして、合成時間が短縮化されたFDG合成装置を得る。

【解決手段】 ターゲット水に含まれているF-18マイナスイオンをトラップし、次いでF-18マイナスイオンとトリフレートとの間で標識反応を行うための、固定化相間移動触媒樹脂を充填したカラムからなる標識反応用樹脂カラム、および、標識反応によって得られた中間生成物をH<sup>+</sup>型に調製した陽イオン交換樹脂に接触させ、加水分解反応を行うための、陽イオン交換樹脂カラムからなることを特徴とする、標識反応および加水分解反応をカラムで行うFDG合成装置



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ターゲット水に含まれているF-18マイナスイオンをトラップし、次いで前記F-18マイナスイオンとトリフレートとの間で標識反応を行うための、固定化相間移動触媒樹脂を充填したカラムからなる標識反応用樹脂カラム、および、前記標識反応によって得られた中間生成物をH<sup>+</sup>型に調製した陽イオン交換樹脂に接触させ、加水分解反応を行うための、陽イオン交換樹脂カラムからなることを特徴とする、標識反応および加水分解反応をカラムで行うFDG合成装置

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 この発明は、陽電子放射断層画像(Positron Emission Tomography) (以下PETという) システムにおける標識化合物としてのFDGを合成する装置に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 医療分野において、人体内部の状態を画像によって観察し診断する方法の一つとして、近年、陽電子を出す物質を用いたPETシステムによる画像診断法が注目されている。PETシステムによる画像診断法によれば、ガンなどの疾患の形態画像のみならず、体内における血液や酸素の動きなどの機能画像を得ることができ、脳障害や心臓病などの診断に大きな威力が発揮される。

【0003】 PETシステムは、短半減期の放射性同位元素を用いた画像診断システムであって、システムの概略は次の通りである。

(1) サイクロトロンにおいてイオンを高エネルギーに加速する。

(2) 加速されたイオンを、反応容器であるターゲットボックスにおいて、ターゲットと呼ばれる材料に照射することにより、放射性核種を生成する。

(3) 上記放射性核種を原料とし、標識化合物合成装置において、人体に投与できる放射性同位元素で標識された化合物を調製する。

(4) このようにして調製された標識化合物を人体内に投与し、そして、スキャナによって人体内に取り込まれた上記標識化合物の分布を検出し、検出結果をコンピュータにより画像化する。

【0004】 PETシステム用の標識化合物としてFDG (Fluoro deoxy glucose) が知られている。FDGはグルコースの一部を陽電子放出核種のF-18 (半減期11.9. 7分) に置き換えた標識化合物であり、脳の機能や悪性腫瘍の診断に使用されている。

【0005】 FDGの合成方法として、Hamacher等の方法が知られている。この方法は、放射性同位元素であるF-18を化合物に結合させる標識反応の工程、および、標識した中間生成物から保護基 (通常アセチル基) を分離する加水分解反応の工程からなっている。図1に従来

のFDGの合成方法を示す。

【0006】 図示しないサイクロトロンで加速したプロトン粒子をO-18水に照射し、ターゲットボックス内でF-18マイナスイオンを製造する。このように製造した、F-18マイナスイオンが含まれているO-18水 (以下ターゲット水という) をターゲットボックス1から取り出して、図1に示すように、ターゲット水中間容器2に送る。次いで、ターゲット水中間容器2からターゲット水を陰イオン交換樹脂3に通して、F-18マイナスイオンを陰イオン交換樹脂でトラップし、O-18水を回収容器4に回収する。

【0007】 次いで、炭酸カリウム水溶液を容器5からシリンジ6で吸い取り、そして、陰イオン交換樹脂3に流して、F-18を抽出する。このように抽出されたF-18は反応容器7へ送られる。次いで、Kryptofix222のアセトニトリル溶液を容器8から反応容器7に送る。次いで、反応容器7を加熱して容器内の水分を蒸発させる。更に、容器内の水分が蒸発した後、アセトニトリルを容器9からシリンジ10で吸い取り、そして、反応容器7に送り、再度、反応容器7を加熱して容器内の水分を十分に蒸発させる。

【0008】 次いで、反応容器7の蒸発が充分に行われた後、反応基質である1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-O-trifluoromethanesulfonyl-β-D-mannopyranose (以下トリフレートという) のアセトニトリル溶液を容器11から反応容器7に送り、そして、80℃の温度で約5分間、標識反応を行う。

【0009】 次いで、標識反応の終了後、水を容器12からシリンジ13で吸い取って、反応容器7に送る。次いで、反応容器7内の溶液を反応容器7からSepPakC-18カートリッジ14に通して、反応中間体である、溶液中の4-acetyl-FDGを前記カートリッジ14にトラップさせ、未反応のF-18およびKryptofix222を含む廃液を廃液容器15に送る。このように、4-acetyl-FDGは、未反応のF-18およびKryptofix222から分離される。

【0010】 次いで、アセトニトリルを容器9からシリンジ10で吸い取り、精製した前記反応中間体を、カートリッジ14から抽出して、再度、反応容器7に送る。次いで、反応容器7を加熱して有機溶媒を蒸発させた後、塩酸水溶液を容器16からシリンジ17で吸い取って、反応容器7に加える。次いで、反応容器7を130℃の温度で10~20分間加熱して、加水分解反応を行う。

【0011】 次いで、加水分解反応の終了後、水を容器12からシリンジで吸い取って、反応容器7に加える。次いで、このように処理した反応容器7内の溶液をイオン遅延樹脂カラム18、精製カラム19に順次通して、合成されたFDGをFDG容器20に収容する (以下、先行技術1という)。

【0012】 先行技術1において、イオン遅延樹脂の代

わりに水酸化ナトリウム水溶液を使用して、中和反応によって塩酸を除去する以外は、先行技術 1 と同一プロセスで処理して、合成された F D G を得る（以下、先行技術 2 という）。

【 0 0 1 3 】 先行技術 1 および 2 においては、標識反応時に Kryptofix 222 またはテトラブチルアンモニウム炭酸水素塩（ $TBAHCO_3$ ）の相間移動触媒を添加するので、添加したこれ等相間移動触媒を除去するプロセスが必要になる。更に、上述した相間移動触媒を使用するため、水分を蒸発乾固によって完全に除去する必要がある。更に、 $O-18$  水の回収のために、陰イオン交換樹脂を使用する特別のプロセスが必要であり、F D G 合成操作プロセスが複雑になるという問題点がある。F-18 の半減期は約 2 時間であり、合成に時間がかかり過ぎると F D G の収量を低下させるという問題点がある。

【 0 0 1 4 】 更に、加水分解時に塩酸水溶液または水酸化ナトリウム水溶液を収容する容器が必要であり、そして、塩酸水溶液または水酸化ナトリウム水溶液を除去するためのイオン遅延樹脂または中和用の試薬が必要である。更に、イオン遅延樹脂を使用するときは、イオン遅延樹脂中に細菌が繁殖し易く、樹脂中に細菌毒素（バイロジェン）が混入し易いため、使用前に充分にイオン遅延樹脂を洗浄する必要がある。更に、中和反応を利用するときは、加水分解反応中に塩酸または水酸化ナトリウムが失われるので、正確に等量の反応を行わせることが困難であり、そのためにリン酸バッファー等を用いると、F D G 中に不純物のリン酸等が混入してしまうという問題点がある。

【 0 0 1 5 】

【発明が解決しようとする課題】 従って、この発明の目的は、先行技術の有する上述した問題点を解決するためになされたものであって、F D G 合成装置におけるプロセスが簡略化され、合成収率が向上し、そして、合成時間が短縮化された F D G 合成装置を提供することにある。

【 0 0 1 6 】

【課題を解決するための手段】 本発明者等は、上述した問題を解決すべく鋭意研究を重ねた。その結果、標識反応を行う従来の反応容器の代わりに、ポリスチレン樹脂に、ホスホニウム塩またはビリジニウム塩を固定化することからなる固定化相間移動触媒樹脂を充填したカラムを使用し、そして、加水分解反応容器の代わりに、陽イオン交換樹脂を充填したカラムを使用することにより、F D G 合成プロセスが簡略化され、合成収率が向上し、そして、合成時間が短縮化された F D G 合成装置を得ることができることを知見した。

【 0 0 1 7 】 本発明の標識反応および加水分解反応をカラムで行う F D G 合成装置は、上記知見に基づいてなされたものであって、ターゲット水に含まれている F-18

マイナスイオンをトラップし、次いで前記 F-18 マイナスイオンとトリフレートとの間で標識反応を行うための、固定化相間移動触媒樹脂を充填したカラムからなる標識反応用樹脂カラム、および、前記標識反応によって得られた中間生成物を  $H^+$  型に調製した陽イオン交換樹脂に接触させ、加水分解反応を行うための、陽イオン交換樹脂カラムからなることを特徴とするものである。

【 0 0 1 8 】

【発明の実施の形態】 次に、この発明を、図面を参照しながら説明する。図 2 は、この発明の F D G 合成装置の 1 実施態様を示す概略説明図である。本発明の装置は、F-18 マイナスイオンをトラップし、次いで水分を除去し、次いで前記 F-18 マイナスイオンとトリフレートとの間で標識反応を行うための、標識反応用樹脂カラム、前記標識反応によって得られた中間生成物を  $H^+$  型に調整した陽イオン交換樹脂に接触させ、加熱して加水分解反応を行うための、陽イオン交換樹脂カラムおよび精製するための精製カラムからなっている。図 2 において、5 は樹脂カラムであり、15 は陽イオン交換樹脂カラムであり、20 は精製カラムである。樹脂カラム 5 は、ポリスチレン樹脂にホスホニウム塩またはビリジニウム塩を固定化した、即ち、固定化ホスホニウム塩または固定化ビリジニウム塩からなる固定化相間移動触媒樹脂を充填したカラムからなっている。樹脂カラム 5 では、ターゲット水を通過させて、ターゲット水に含まれている F-18 マイナスイオンをトラップし、次いで、アセトニトリル溶液を通過させて、カラム内を乾燥させ、そして、次いで、トリフレート溶液を通過させて、トラップされた F-18 マイナスイオンとトリフレートとの間で標識反応が行われる。

【 0 0 1 9 】 標識反応用樹脂カラム 5 を通過し、トラップされた F-18 マイナスイオンと分離された  $O-18$  水は、バルブ 10 操作によって、回収容器 6 に回収され、アセトニトリル溶液等は、バルブ操作によって、廃液容器 11 に回収される。上述したように、樹脂カラムにおいて、F-18 マイナスイオンがトラップされ、そして、次いで標識反応が行われるので、 $O-18$  水の回収のための別個のプロセスが不要になり、標識反応を阻害する水分の除去が、反応容器をカラム化することによって、有機溶媒をカラムに通すだけで、カラム内の水分除去が可能になる。更に、触媒が樹脂に固定化されているため、触媒を分離除去する別個のプロセスが不要になると共に、標識反応率が向上する。

【 0 0 2 0 】 陽イオン交換樹脂カラム 15 においては、標識反応用樹脂カラム 5 で標識反応によって標識された中間生成物から保護基（通常アセチル基）を分離する加水分解反応のプロセスが行われる。即ち、F-18 マイナスイオンがトラップされた樹脂カラム 5 にトリフレート溶液を通過させ、標識反応が行われた溶液を  $H^+$  型に調製した陽イオン交換樹脂に接触させ、同時にアセトニト

リルを蒸発させ、次いで130℃の温度で10～15分間加熱して、加水分解反応を行う。従って、加水分解反応時に、塩酸水溶液または水酸化ナトリウム水溶液が不要となり、反応容器が要らなくなる。

【0021】加水分解反応を行った後、無菌水を加えて、精製カラム20を通過させて、FDGを合成する。即ち、加水分解後は、水で流し出すだけの簡単な操作でFDGを水溶液中に得ることができる。

【0022】ターゲット水容器2、アセトニトリル容器8、トリフレート容器12が、シリンジポンプ3、7、および、3方バルブ4、9、13を介して、標識反応用樹脂カラム5に連絡されている。更に、標識反応用樹脂カラム5には、O-18水回収容器6、廃液容器11が連絡されている。陽イオン交換樹脂カラム15は、標識反応用樹脂カラム5と連絡されており、そして、無菌水容器16と、シリンジポンプ17、および、3方バルブ18を介して連絡されている。更に、陽イオン交換樹脂カラム15は、3方バルブ19を介して精製カラム20と連絡されている。

【0023】

【実施例】本発明の装置を実施例によって、詳細に説明する。本発明の装置において使用する標識反応用樹脂カラムは、エタノールと水の混合溶媒に、100～200メッシュの樹脂を混ぜ合わせてスラリー状としたものを、内径2mm長さ5cmの円筒形の、例えば、ステンレス製のカラムに充填することによって形成されている。更に、本発明の装置において使用する陽イオン交換樹脂カラムは、H<sup>+</sup>型に調製した陽イオン交換樹脂を内径12mm長さ4cmの円筒形のカラムに充填すること

によって形成されている。図2に示すように、ターゲットボックス1から、ターゲット水、即ち、照射済みのF-18マイナスイオンを含むO-18水をターゲット水容器2に送液した。ターゲット水容器2からシリンジポンプ3にターゲット水を吸い込み、3方バルブ4を切り換えて、ターゲット水を樹脂カラム5に送り、F-18を樹脂中にトラップすると同時に、O-18水を分離して回収容器6に送った。次にシリンジポンプ7でアセトニトリル容器8に入っているアセトニトリルを吸い込み、3方バルブ9、3方バルブ10を切り替えて樹脂カラム5にアセトニトリルを流して、樹脂カラム5内を乾燥させ、アセトニトリルは廃液容器11に流した。

【0024】次いで、トリフレート容器12からシリンジポンプ7でトリフレート溶液を吸い取り、3方バルブ13、3方バルブ14を切り替えてトリフレート溶液を樹脂カラム5に流して樹脂カラム内で標識反応を行い、中間生成物を、陽イオン交換樹脂カラム15に送液した。同時にアセトニトリルを蒸発させ、次いで、130℃の温度で10から15分間加熱して、加水分解反応を行った。

【0025】加水分解反応後、無菌水容器16から3方バルブ18を切り替え、無菌水をシリンジポンプ17に吸い込み、陽イオン交換樹脂カラム15に送り、3方バルブ19を切り替えて反応溶液を精製カラム20に通し、FDGを得た。本発明のFDG合成装置によるFDG合成結果を、表1に示す。

【0026】

【表1】

| 従来の装置  |                                   |       | 本発明の装置 |                              |       |
|--------|-----------------------------------|-------|--------|------------------------------|-------|
| No.    | 操作内容                              | 所要時間  | No.    | 操作内容                         | 所要時間  |
| 1      | O-18水回収                           | 1:38  | 1      | O-18水回収                      | 1:38  |
| 2      | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 添加 | 47    |        |                              |       |
| 3      | Kryptofix222添加                    | 32    |        |                              |       |
| 4      | 蒸発乾固-1                            | 3:30  | 2      | 蒸発乾固 (CH <sub>3</sub> CN 添加) | 3:00  |
| 5      | アセトニトリル添加                         | 35    |        |                              |       |
| 6      | 蒸発乾固-2                            | 1:45  |        |                              |       |
| 7      | トリフレート添加                          | 56    |        |                              |       |
| 8      | 標識反応                              | 5:00  | 3      | 標識反応                         | 1:00  |
| 9      | 水添加                               | 49    |        |                              |       |
| 10     | セップバック捕集                          | 1:09  |        |                              |       |
| 11     | 水添加                               | 49    |        |                              |       |
| 12     | セップバック洗浄                          | 1:10  |        |                              |       |
| 13     | セップバック抽出                          | 1:22  |        |                              |       |
| 14     | 濃縮                                | 2:36  | 4      | 濃縮                           | 2:36  |
| 15     | 塩酸水溶液添加                           | 35    |        |                              |       |
| 16     | 加水分解反応                            | 10:00 |        |                              |       |
| 17     | 塩酸除去                              | 2:00  |        |                              |       |
| 18     | 精製                                | 1:15  | 6      | 精製                           | 1:15  |
| 所要時間合計 |                                   | 36:28 | 所要時間合計 |                              | 19:33 |

【0027】表1から明らかなように、本発明のFDG装置によると、合成プロセスが先行技術の約半分のプロセスに簡略化でき、同時に、合成に要する時間が大幅に短縮された。

【0028】

【発明の効果】本発明の装置によると、FDG合成装置におけるプロセスが簡略化され、合成収率が向上し、そして、合成時間が短縮化されたFDG合成装置を提供することができ、工業上有用な効果がもたらされる。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、先行技術のFDG合成装置を示す概略説明図である。

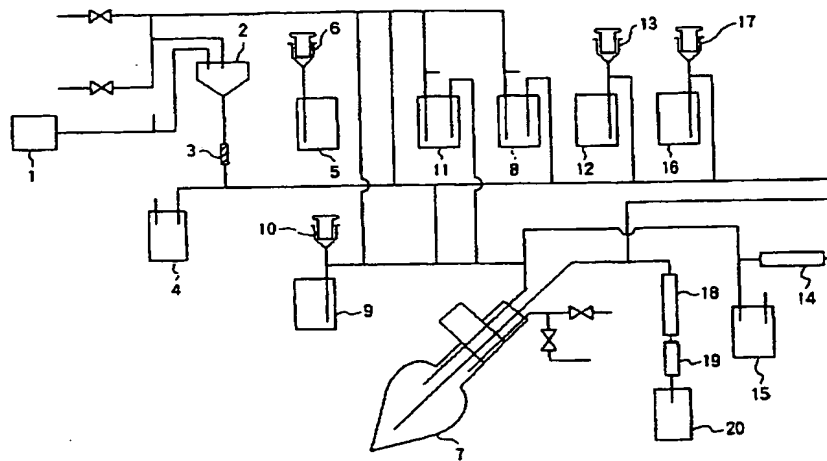
【図2】図2は、この発明のFDG合成装置の1実施態様を示す概略説明図である。

【符号の説明】

- 1 ターゲットボックス
- 2 ターゲット水容器
- 3 シリンジポンプ

- 4 3方バルブ
- 5 標識反应用樹脂カラム
- 6 回収容器
- 7 シリンジポンプ
- 8 アセトニトリル容器
- 9 3方バルブ
- 10 3方バルブ
- 11 廃液容器
- 12 トリフレート容器
- 13 3方バルブ
- 14 3方バルブ
- 15 陽イオン交換樹脂カラム
- 16 無菌水容器
- 17 シリンジポンプ
- 18 3方バルブ
- 19 3方バルブ
- 20 精製カラム

【図 1】



【図 2】

